Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
Vorstand: Professor Dr. Ph. Brömser

Lane Medical Library

Abwehrfermente

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Radka Beloweschdowa
aus Sofia

München, im Oktober 1935

Bayerische Druckerei & Verlagsanstalt G.m.b.H., München, Müllerstraße 27

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0034

Unter Abwehrfermenten sind ganz allgemein Fermente zu verstehen, die im tierischen Organismus und demjenigen des Menschen unter normalen Verhältnissen nicht an Hand ihrer Wirkung nachweisbar sind, vielmehr nur dann in Erscheinung treten, wenn entweder experimentell Substrate zusammengesetzter Natur p a r e n t e r a l zugeführt werden, die blutfremd sind, oder aber innerhalb des Organismus Bedingungen entstehen, unter denen solche aus Zellen und Geweben in das Blutplasma übertreten.

Unser Organismus stellt einen Zellstaat dar, in dem jede Zellart im Rahmen des Gesamtgeschehens bestimmte Aufgaben zu erfüllen hat. Alle Zellen beziehen ihr Bau- und Energiematerial aus dem Blute und diesem wiederum strömt es vom Darme und aus Reservestätten zu. Es sind immer die gleichen Zellnahrungsstoffe, ganz gleichgültig welcher Art die aufgenommene Nahrung war. Es rührt dies davon her, daß der Organismus den in den Darmkanal gelangenden Nahrungsbestandteilen Fermente entgegenschickt, welche eine besondere Struktur aufweisende zusammengesetzte Verbindungen ihrer Eigenart entkleiden. Zur Resorption kommen ausschließlich Stoffe, die weder einen Art- noch einen Funktionscharakter aufweisen. Es sind immer die gleichen Aminosäuren (Bausteine der Eiweißstoffe), die gleichen einfachen Zucker usw., die die Darmwand passieren. Die Körperzellen erfahren keine Ueberraschungen. Sie haben es immer mit den gleichen Nahrungsstoffen zu tun. Unausgesetzt greifen Regulationsvorgänge ein, um im Blute und in den Zellen einen bestimmten Gesamtzustand aufrechtzuerhalten, der für den geordneten Ablauf ungezählter Kettenreaktionen von ausschlaggebender Bedeutung ist. In dem Augenblicke, in dem im Anschluß an eine Infektion oder einen anderen Vorgang die geschlossene Einheit des Organismus durchbrochen wird, sind neben jenen Substanzen, die den Zellen vertraut sind, andersartige vorhanden. Das kann nicht ohne Folgen bleiben. Sie geben mannigfaltige Stoffwechselprodukte an das Blut ab. Ferner zerfallen da und dort Zellen und es gelangen Bestandteile in das Blut hinein, die sowohl art- als natürlich auch vollständig plasma- und zellfremd sind. Die gesamte Regulation des Stoffwechsels ist auf das Schwerste geschädigt. Wohl wachen die Zellen der Darmwand, daß von dieser Stelle aus nichts Fremdartiges in den Organismus einbricht. Die gesamte Organisation in der Zusammenarbeit der verschiedenartigen Körperzellen ist jedoch dadurch gestört, daß beständig fremdartige Stoffe von diesen Eindringlingen abgegeben werden.

Wir legen uns zunächst die Frage vor: Welche Maßregeln ergreift der tierische Organismus, wenn in seinen Körper und speziell in sein Blut hinein Stoffe gelangen, die art- oder auch nur blut- resp. plasmafremd sind? Ist ihm die Möglichkeit versagt, sich gegen derartige Stoffe zu wehren, oder aber haben die Körperzellen auch jenseits des Darmkanals noch die Fähigkeit bewahrt, zusammengesetzte Stoffe, die dem Organismus fremd sind, durch weitgehenden Abbau in indifferente Bruchstücke zu zerlegen, die dann die Zellen zum Aufbau neuen Materials oder als Energiequelle benützen können?

Um dieses Problem in einwandfreier Weise lösen zu können, waren Voruntersuchungen auf breitester Basis notwendig. Zunächst mußte festgestellt werden, in welcher Art und Weise die einzelnen Körperzellen die ihnen mit dem Blut normaler Weise zugeführten Nahrungsstoffe verwenden.

Verbrennt die einzelne Körperzelle kompliziert zusammengesetzte Nahrungsstoffe direkt oder baut sie diese jedesmal bis zu einfachen Bruchstücken ab und zerlegt sie dann diese stufenweise weiter, bis schließlich der ganze Energievorrat, soweit der Organismus ihn in Freiheit setzen kann, der Zelle zur Verfügung gestellt ist und stoffwechselnd Produkte in Erscheinung treten. Alle bis jetzt nach dieser Richtung ausgeführten Untersuchungen führen, wie eingangs betont, zu der Vorstellung, daß jede einzelne Körperzelle im allgemeinen mit wenigen Ausnahmen über dieselben oder doch ähnliche Hauptfermente verfügt, wie sie von den Zellen der Verdauungsdrüsen in den Darmkanal hinein abgegeben werden.

Die Fermente brauchen nicht in allen Einzelheiten identisch zu sein. Es wäre möglich, daß die von den Drüsen des Darmkanals abgegebenen Fermente in ihrer Art mannigfaltiger sind, weil ja mit der Nahrung von außen her ein viel heterogeneres Gemisch von einzelnen Produkten zugeführt wird, als wir es in den bereits umgewandelten, in der Blut- und Lymphbahn kreisenden Nahrungsstoffen vor uns haben. Es ist auch möglich, daß Unterschiede in der Art des Abbaues und damit in den entstehenden Spaltprodukten sich finden. Festgestellt ist, daß die Körperzellen imstande sind, Fette hydrolytisch in Glyzerin und Fettsäuren zu spalten. Ferner können sie kompliziert gebaute Kohlenhydrate, speziell das Glykogen, über Dextrine zur Maltose abbauen. Die gebildete Maltose wird von dem Ferment Maltase in zwei moleküle Traubenzucker zerlegt. Ebenso wie in den verschiedenartigsten Körperzellen Fermente vorhanden sind, die Eiweiß in Peptone spalten. Diese werden weiter zu einfacheren Bruchstücken abgebaut, schließlich bleiben Aminosäuren übrig, die dann einem weiteren Abbau unterliegen. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß die Körperzellen imstande sind, säureamidartig verkettete Aminosäuren, sogenannte Polypeptide, in ihre Bausteine zu zerlegen. Diese Fermente sind peptolytische genannt worden. Alles deutet darauf hin, daß die Zelle über Agenzien

verfügt, die ihr gestatten, alle die kompliziert gebauten Stoffe, die ihr zugeführt werden und die sie zum Teil selbst aufbaut, bis zu den einfachsten Bausteinen zu spalten. Es unterliegt heutzutage keinem Zweifel mehr, daß ein gewichtiger Teil der Zellstoffwechselprozesse durch Fermente herbeigeführt wird. Ganz allgemein werden durch Hydrolyse kompliziert gebaute Stoffe von Stufe zu Stufe abgebaut, bis die einfachsten Bausteine gebildet sind. Sind diese einmal entstanden, dann geht der weitere Abbau wieder stufenweise über mannigfaltige Zwischenprodukte entweder zu den Stoffwechselendprodukten, oder aber die gebildeten Spaltprodukte bilden das Ausgangsmaterial zu neuen Synthesen. Es ist somit bewiesen, daß im gewissen Sinne jede einzelne Körperzelle verdauen kann. Es gilt dies nämlich auch von den weißen und roten Blutkörperchen, ja selbst die Blutplättchen sind imstande, hydrolytische Spaltungen durchzuführen. Dem Blutplasma kommt bei dem größten Teil der Tiere und auch bei Menschen eine spaltende Wirkung von Eiweißstoffen, Peptonen und Polypeptiden nicht zu, wenigstens nicht in mit den jetzigen Methoden nachweisbarem Umfange.

Nachdem diese Beobachtungen von Abderhalden (1) gemacht waren, konnte für ihn die Frage in Angriff genommen werden, ob das Blutplasma neue Eigenschaften zeigt, wenn dem Organismus plasmafremde und zunächst körperfremde Substanzen mit Umgehung des Darmkanals zugeführt werden. Die Versuchsanordnung nach Abderhalden (1) war die folgende:

Es wird zunächst der Gehalt des Blutplasmas resp. -serums eines Tieres an proteolytischen und peptolytischen Fermenten unter normalen Verhältnissen, d. h. bei normaler Ernährung festgestellt. Die Vornahme dieser Prüfung gestaltet sich wie folgt: Es werden dem Versuchstiere, z. B. einem Hunde, aus der Vena jugularis externa oder einer Beinvene etwa 10 ccm Blut entnommen. Man läßt dieses entweder spontan gerinnen und gewinnt Serum, oder man gibt in das Röhrchen, in dem man das Blut auffangen will, 0,1 g Ammonoxalat. Dadurch wird die Gerinnung des Blutes verhindert. Beim Zentrifugieren setzen sich dann die Formelemente ab. Es läßt sich dann das klare Plasma leicht mit der Pipette abheben. In beiden Fällen prüft man — Serum und Plasma — auf die Abwesenheit von Blutfarbstoff. Ist solcher vorhanden, dann sind rote Blutkörperchen zerfallen. Damit ist auch festgestellt, daß die diesen zugehörenden Fermente in die Blutflüssigkeit übergetreten sind. Nur absolut hämoglobinfreies Serum und Plasma darf deshalb zu diesen Versuchen benützt werden. Man fügt zu einer abgemessenen Menge Serum resp. Plasma eine bestimmte Anzahl Kubikzentimeter einer Eiweiß-, Pepton- oder Polypeptidlösung von bekanntem Gehalte an Substrat, füllt die Mischung in ein Polarisationsrohr ein und bestimmt rasch das Drehungsvermögen mittels eines Polarisationsapparates. Das Rohr wird dann in einen Brutschrank gebracht und von Zeit zu Zeit das Drehungsvermögen wieder festgestellt.

Um Täuschungen zu entgehen, wird gleichzeitig ein Polarisationsrohr mit den entsprechenden Mengen Plasma resp. Serum und physiologischer Kochsalzlösung — die der Substratlösung entsprechende Menge — gefüllt und unter den gleichen Bedingungen das Drehungsvermögen des Gemisches im Polarisationsapparat beobachtet, und endlich wird auch eine Probe mit der Substratlösung allein angesetzt. Ferner ist es zweckmäßig, dem Gemisch eine abgemessene Menge eines Phosphatgemisches zuzugeben, damit die Fermentwirkung nicht durch Aenderungen der Reaktion des Gemenges beeinflußt wird. Damit das Rohr sich während der Beobachtung nicht abkühlt, wird sein Mantel mit Wasser von 37° gefüllt, oder man verwendet einen am Polarisationsapparat angebrachten Brutschrank. Bei diesen Versuchen konnte nie eine Spaltung von Proteinen oder Peptonen festgestellt werden, sofern das Blut von gesunden, normal ernährten Tieren stammte. Jetzt werden dem gleichen Versuchstiere, d. h. dem Tier, dessen Plasma resp. Serum man untersucht hat, bestimmte Stoffe direkt in den Organismus eingeführt, d. h. es wird die abbauende Wirkung der Fermente des Darmkanals künstlich umgangen. Entweder werden die Substanzen unter die Haut gespritzt, oder in die Bauchhöhle, oder aber direkt in die Blutbahn hineingebracht. Nach einiger Zeit wird dann Blut entnommen und mit dem Serum resp. Plasma genau so verfahren, wie es oben geschildert wurde. Die Versuche wurden mit Hunden und Kaninchen angestellt.

Es wurde diesen Tieren Eiereiweiß oder Pferdeblutserum parenteral, d. h. mit Umgehung des Darmkanals zugeführt, und dann geprüft, ob das Plasma der behandelten Tiere bestimmte Polypeptide spaltete, resp. rascher spaltete, als das Plasma desselben Tieres vor der Injektion des plasmafremden Materials.

Schon die ersten Versuche nach 3—4 Tagen ergaben einen positiven Befund. Es zeigte sich, daß der Gehalt des Blutes an peptolytischen Fermenten ein größerer war. Bei einer weiteren Untersuchung wurde Seidenpepton gespritzt. Es ergab sich, daß das Serum normaler Kaninchen Seidenpepton gar nicht abbaute, d. h. es blieb das Drehungsvermögen des Gemisches von Plasma plus Seidenpeptonlösung konstant. Wurde jedoch Serum von solchen Tieren, denen dieses Pepton eingespritzt worden war, mit Seidenpepton zusammengebracht und dann im Polarisationsrohr rasch die Drehung abgelesen, dann ergab sich, daß die so bestimmte Anfangsdrehung im Laufe der Zeit sich änderte.

Es folgten dann Versuche mit Gliadin, Pepton aus Gelatine, aus Edestin und Kasein. Ferner wurden Edestin und Kasein selbst gespritzt. Das Resultat war in allen Fällen dasselbe. Stets ließ sich nach der Zufuhr plasmafremden Materials im Plasma resp. Serum des Tieres die Eigenschaft nachweisen, Stoffe, die den Proteinen zugehören, speziell Proteine selbst und deren Peptone, abzubauen. Eine spezifische Wirkung der zugeführten Substrate ließ sich nur

insofern erkennen, als nach der Einspritzung von Proteinen und Peptonen Fermente im Plasma nachweisbar waren, die Abkömmlinge dieser Gruppe abbauten, jedoch nicht z. B. Fette und Kohlenhydrate. Umgekehrt konnte nach Einspritzung von Fetten, von Kohlenhydraten und auch von Aminosäuren keine Spaltung von Proteinen nachweisbar werden. Dagegen wurde nach Einspritzung eines bestimmten Proteins oder eines bestimmten Peptongemisches aus einem bestimmten Protein nicht nur das gespritzte Material vom Plasma abgebaut, sondern die Spaltung betraf die ganze Gruppe der Proteine und der nächsten Abbaustufen.

Daß es sich tatsächlich um die Anwesenheit von Fermenten handelt, konnte von Abderhalden (1) auf zwei Wegen bestätigt werden. Einmal wurde die Spaltung einer bestimmten Peptonlösung durch das Plasma vorbehandelter Tiere mit der Einwirkung von Hefepreßsaft auf dasselbe Pepton verglichen. Es konnte gezeigt werden, daß der Abbau in beiden Fällen ein sehr ähnlicher war, d. h. die Anfangsdrehung änderte sich im gleichen Sinne, gleichgültig ob Plasma von vorbehandelten Tieren benutzt wurde, oder aber aktiver Hefepreßsaft. Besonders eindeutig bewies der folgende Versuch, daß in der Tat Plasma von vorbehandelten Tieren Proteine abbaut. Es wurde solches mit Gelatine resp. mit Eiereiweiß zusammengebracht und das Gemisch in einen Dialysierschlauch gefüllt. Nach kurzer Zeit konnten in der Außenflüssigkeit — gewählt wurde destilliertes Wasser — mit Hilfe der Biuretreaktion Peptone nachgewiesen werden. Wurde nach Abderhalden (1) Plasma von normalen Tieren mit Eiweißkörpern in einen Dialysierschlauch gefüllt, dann waren selbst nach vielen Tagen in der Außenflüssigkeit keine die Biuretreaktion gebenden Körper nachweisbar.

Schließlich ist noch von Emil Abderhalden und Peter Rona (2) festgestellt worden, daß beim Zusammenbringen von Plasma resp. Serum vorbehandelter Tiere mit Eiweiß der Stickstoffgehalt der Außenflüssigkeit in bedeutend höherem Maße ansteigt, als wenn Plasma von normalen Tieren und Eiweiß zusammengebracht werden. In letzterem Falle ist die Zunahme des Stickstoffgehaltes der Außenflüssigkeit eine größere, als wenn die entsprechende Menge Plasma allein, d. h. ohne Zusatz von Eiweiß in den Dialysierschlauch hineingebracht wird. Selbstverständlich muß bei diesen Versuchen das Eiweiß vorher durch Dialyse von stickstoffhaltigen, kristalloiden Beimengungen befreit werden. Wurde das Plasma vorbehandelter Tiere, das, wie spezielle Versuche ergeben haben, aktiv war, d. h. Proteine und Peptone spaltete, kurze Zeit auf 60° erwärmt, dann wurde es inaktiviert, d. h. ließ sich keine spaltende Wirkung mehr nachweisen. Die erwähnten Befunde sind durch sehr viele Versuche immer und immer wieder bestätigt worden.

In allen Fällen wurden selbstverständlich auch bei den Versuchen mit dem Plasma resp. Serum vorbehandelter Tiere Kon-

trollversuche einerseits mit Peptonlösung allein, andererseits mit dem Plasma allein ausgeführt. Erwähnt sei noch, daß auch jodierte Eiweißkörper gespritzt worden sind. Es ließ sich keine spaltende Wirkung des Blutplasmas hervorrufen.

Es sei bemerkt, daß die eindeutige Feststellung von proteo- und peptolytischen Fermenten im Blutplasma nach Zufuhr körperfremder Eiweißstoffe in die Blutbahn eine sichere Erklärung für das Verhalten von parenteral zugeführten Proteinen im Stoffwechsel ergaben. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese ausgenutzt, d. h. im Stoffwechsel der Körperzellen verwertet werden, sofern nach Abderhaldens (1) Erfahrungen ein Abbau möglich ist.

Verschiedene Forscher wie Heilner (3), Kornel von Körösy (4), Leonor Michaelis und Peter Rona (5), Lommel (6), C. Oppenheimer (7), die sich mit Stoffwechselversuchen nach parenteraler Einführung von Proteinen beschäftigt haben, äußerten die Vermutung, daß ein Abbau durch Fermente jenseits des Darmkanals erfolge. Bewiesen wurde dieser nur vermutete Abbau jedoch erst durch den direkten Nachweis der Fermente mittels der geschilderten Versuche und Methoden.

Die Feststellung, daß es gelingt, im Blutplasma von Tieren, das Eiweißkörper und Peptone nicht spalten kann, durch parenterale Zufuhr dieser Verbindungen eine spaltende Wirkung auszulösen, führte von selbst zu der Fragestellung, ob analoge Erscheinungen auftreten, wenn man andere körper- und plasmafremde Stoffe, die nicht der Eiweißkörperreihe angehören, einspritzt. Der erste, der sich mit der parenteralen Zufuhr von körper- und auch plasmafremden Zuckerarten beschäftigt hat, ist Weinland (8). Zuerst wurde festgestellt, daß das Plasma resp. Serum von Hunden nicht imstande ist, Rohrzucker zu zerlegen. Bringt man Blutserum oder -plasma vom Hunde mit einer Rohrzuckerlösung zusammen, dann kann man mit Hilfe analytischer Methoden leicht nachweisen, daß der Rohrzucker sich nicht verändert. Vor allen Dingen ist keine Spaltung eingetreten.

Rohrzucker wird, wie F. Voit (9) festgestellt hat, wenn er unter die Haut zugeführt wird, vollständig wieder ausgeschieden.

Zunächst wiederholte Weinland (8) den Versuch von F. Voit am Hund. Er injizierte einem erwachsenen Hund von 19,5 kg Gewicht 16,7 g Rohrzucker in 50,0 ccm Lösung subkutan; darauf fanden sich im Harn 16,3 g wieder. Später dagegen fand er trotz allmählich steigender Rohrzuckerdosis nur noch geringe Rohrzuckermengen im Harn, einige Dezigramm im Nachtharn nach 3—4 Wochen, kurz vor dem Tode. Die Tiere ertrugen die Injektionen ganz gut, nahmen auch an Gewicht während derselben zu, doch war ein Unterschied gegen die nicht injizierten Tiere zu bemerken. Nach 2—4 Wochen wurden die Tiere getötet.

I. Versuchsanordnung nach Weinland (8):

Ein junger Hund, am 28. X. geboren, erhält seit 31. X. (350 g Gewicht) täglich Rohrzucker in Lösung subkutan injiziert (6 g auf 15 ccm Kochsalzlösung von 0,9%) zunächst täglich 5 ccm obiger Lösung, vom 8. XI. ab (725 g Gewicht) täglich 10 ccm, vom 16. XI. ab (1040 g Gewicht) täglich 15 ccm, am 27. XI. wog das Tier 1440 g und erhielt 20 ccm obiger Lösung, am 29. XI. 11 Uhr wurde es durch Verbluten getötet.

Erster Versuch: 20,0 ccm Serum, 10,0 ccm Rohrzucker (in Na Cl 0,9% von 32,75%), 29. XI. 3¼ Uhr mit Toluol versetzt, in 37° C gebracht, 30. XI. 3 Uhr herausgenommen, auf dem Wasserbad mit 3,5 ccm 30%iger Eisenchloridlösung und 3,0 g essigsaurem Natrium aufgekocht. Im Filtrat ist Trommers Probe stark positiv. Auf Zusatz von essigsaurem Natrium (3 Teile) und salzsaurem Phenylhydrazin (2 Teile) fällt auf dem Wasserbad nach 15 Minuten dauerndem Erhitzen reichlich ein heißwasserunlösliches Osazon aus, das unter dem Mikroskop als aus den schönen langen, gelben Nadeln des Glukosazons bestehend sich erweist. In einem Kontrollversuch mit 10 ccm Serum ohne Zusatz von Rohrzucker ließ sich weder durch die Trommersche Probe noch polarimetrisch Zucker nachweisen.

In einem zweiten Versuch vom 1. bis 2. XI. mit 21 ccm des mittlerweile tiefrot gewordenen gegen Lackmus alkalischen Serums war die Invertinwirkung bedeutend schwächer (Trommers Probe). Es wurde deshalb in einem dritten Versuch ein noch vorhandener Rest des Serums (9,0 ccm) mit verdünnter Essigsäure gegen Lackmus neutralisiert. Darauf erhielt er wieder stark positiven Ausfall der Trommerschen Probe.

Weinland (8) bemerkte noch, daß der Pankreasextrakt der Tiere Rohrzucker nicht invertierte, wohl aber und sehr kräftig der Extrakt des Dünndarms. Von Serum eines Kontrolltieres, das aus demselben Wurf stammte, aber keine Rohrzuckerinjektion erhalten hatte, wurde eine Partie mit Essigsäure neutralisiert und darauf mit Rohrzuckerlösung bei 37° 19 Stunden digeriert. Es ließ sich mit dem Filtrat keine Reduktion erhalten, dagegen war auch bei diesem Tier der Dünndarmextrakt von kräftig invertierender Wirkung auf Rohrzucker. Von dem Extrakt der Magenschleimhaut sowie vom Pankreas erhielt Weinland (8) auch hier keine invertierende Wirkung. Es war demnach in mehreren von Weinland (8) angestellten Versuchen das Vorhandensein von Invertin im Blutserum der Tiere nachzuweisen, während dies bei den nicht injizierten Kontrolltieren nicht gelang. Meist war es nötig, die alkalische Reaktion des Serums durch ein wenig verdünnte Essigsäure zu neutralisieren; um die Wirkung hitzebeständiger Stoffe handelte es sich bei der Beobachtung nicht. Was zunächst die Frage nach der Herkunft dieses Invertins betrifft, so verweist Weinland (8) darauf,

daß er stets im Tenue der untersuchten Tiere Invertin hat nachweisen können, sowohl bei den injizierten wie bei den nicht injizierten Individuen. Eine andere Frage ist es, wie es zur Anhäufung dieses Fermentes im Blute kommt, ob der Anreiz hierzu auf chemischem oder nervösem Wege erfolgt? Wenn man bedenkt, daß hier eine Reaktion vorliegt, welche normalerweise niemals im Tier verwirklicht sei, so wird man abgeneigt sein, im voraus das Vorhandensein eines komplizierten nervösen Mechanismus für diesen Zweck anzunehmen, sondern sich eher dazu neigen, auch hier chemische Momente als wirksam anzunehmen, vielleicht um so mehr, als derartige Fermentanpassungen — wie erwähnt — schon bei Organismen beobachtet worden sind, bei welchen Nerven anzunehmen bis jetzt kein Grund vorliegt. Endlich wird von Weinland (8) noch erwähnt, daß man daran denken kann, daß auch im kranken und gesunden Organismus — ohne experimentellen Einfluß — ähnliche Erscheinungen des Auftretens bzw. des Schwindens bestimmter Fermente mit dem Wechsel der Bedingungen denkbar sind, und daß sie in der Fermentökonomie des Organismus eine Rolle spielen.

Die bisher beobachteten Erscheinungen ergeben also folgendes Bild: Mit der Zufuhr von artfremden und speziell plasmafremden Substanzen bringt man Stoffe in den Organismus hinein, die den Körperzellen ihrer ganzen Struktur nach vollständig fremdartig sind. Es hat kein Umbau stattgefunden. Damit die Körperzellen diese Stoffe verwerten können, müssen die dem Organismus angepaßten Produkte soweit abgebaut werden, daß ihr spezifischer Charakter verlorengeht. Dieser Abbau erfolgt durch Fermente und setzt offenbar sehr rasch ein. Die blut- resp. plasma- und körperfremden Stoffe sind für die Zellen nicht gleichgültig. Sie können eine schädigende Wirkung entfalten. Beim Abbau dieser Stoffe bilden sich zunächst Abbaustufen, die gewiß an und für sich zum Teil wenigstens dem Organismus auch fremd sind. Sie können unter Umständen auch schädlich sein. Entstehen diese Stoffe bei dem stufenweisen Abbau stets nur in geringer Menge und erfolgt der weitere Abbau sehr rasch, dann wird die Schädigung nur eine geringfügige und eine vorübergehende sein. Wenn dagegen auf einmal sehr viele derartige Abbaustufen vorhanden sind, dann können sie in ihrer Gesamtheit schwere Störungen verursachen. Es braucht in diesen Fällen nicht nur ihre chemische Natur ihre Struktur und Konfiguration zum Ausdruck zu kommen, wir müssen vielmehr auch daran denken, daß beim Abbau der kolloiden Stoffe Produkte entstehen, die einen Einfluß auf den osmotischen Druck ausüben und auf diesem Wege bestehende Gleichgewichte stören können. Was im Plasma beobachtet worden ist, vollzieht sich, wie oben schon hervorgehoben, vielleicht auch in gleicher Weise im Zellinnern.

Bemerkt sei noch, daß der Organismus bei der Zufuhr von einfacher konstituierten Körpern, von Kristalloiden, sich außer durch

Abbau des fremdartigen Materials noch dadurch wehren kann, daß er es zum Teil wenigstens durch die Nieren ausscheidet. Die gleiche Abwehrmaßregel kann auch einsetzen, wenn beim Abbau kompliziert gebauter Stoffe einfachere Bruchstücke entstanden sind. Die Ausscheidung beschleunigt in diesem Falle die Entfernung des blutfremden Materials aus dem Körper. Freilich verliert dann der Organismus einesteils kostbares Brennmaterial und andererseits manche Bausteine für seine Zellen.

Das Tierexperiment muß unter allen Umständen die Grundlage für das Studium der Abwehrfermentwirkungen bilden.

Erstmals konnte das Vorhandensein von Proteinasen der Gruppe der Abwehrfermente im Blutplasma bzw. -serum am Tierversuch nachgewiesen werden. Hier liegen vollkommen klare, eindeutige Versuchsbedingungen vor.

E. Abderhalden und S. Buadze (10) prüften das Serum eines nicht vorbehandelten Tieres auf das Abbauvermögen gegenüber bestimmten Substraten. Nur dann, wenn dieser Vorversuch vollkommen negativ verlaufen ist, erfolgt parenterale Zufuhr jenes Substrates, mittels dessen geprüft werden soll, ob das Serum neue Eigenschaften erlangt, und zwar ist in jedem einzelnen Fall festzustellen, ob nur jenes Substrat fermentativ angegriffen wird, das zur Einspritzung verwendet worden ist, oder aber auch andere Substanzen, d. h. es gilt festzustellen, ob eine absolut oder relativ spezifische oder aber unspezifische Fermentreaktion zur Auslösung gekommen ist. Dadurch, daß das Vorhandensein fermentativer Wirkungen über längere Zeit hinaus verfolgt werden kann, bis der Versuch auf Abbauvermögen negativ ausfällt, erfährt die ganze Versuchsanordnung eine wichtige Ergänzung.

Mancher Fall relativer oder gar unspezifischer Abwehrfermentreaktion umschließt in Wirklichkeit vielleicht eine Summe von spezifischen Einzelfermentwirkungen. In diesem Zusammenhange ist die gemachte Beobachtung von E. Abderhalden (10) von Bedeutung, daß bei parenteraler Zufuhr von größeren Substratmengen „unspezifische" Reaktionen in Erscheinung treten können, während geringe Mengen des gleichen Substrates ein nur auf dieses eingestelltes Abwehrferment ergibt. Blutungen, Infektionen, der bei der Einspritzung gesetzten Wunde usw. können zu „unspezifischen" Abwehrfermentwirkungen führen. Es kann nicht genug hervorgehoben werden, daß die Durchführung von Tierversuchen auf dem Gebiete der Abwehrfermenterzeugung größte Sorgfalt erfordert. Steriles Arbeiten ist Voraussetzung. Weder darf Infizierung durch die Einspritzung noch Blutung erfolgen. Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, daß, während Serum von normalen Individuen unter den angewandten Versuchsbedingungen kein einziges Organsubstrat zum Abbau bringt, bei der Untersuchung von solchen von Individuen mit Störungen verschiedener

Art Abwehrfermentwirkungen mehr oder weniger spezifischer Art nachweisbar sind. Daß bei Infektionskrankheiten Abwehrfermente in Erscheinung treten, die auf Eiweiß der Infektionserreger eingestellt sind, ist nach dem oben Dargelegten verständlich.

In diesem Zusammenhange sei ganz kurz darauf hingewiesen, daß nach Abderhalden (1) ohne Zweifel die sogenannte Lösung bei der Pneumonie, die mehr oder weniger vollkommene Beseitigung von Fibrinablagerungen auf serösen Häuten, die Organisierung von Thrombosen, die Beseitigung von nekrotisch gewordenem Gewebe usw. zum Teil wenigstens in das Gebiet der Abwehrfermentwirkungen hineingehören. Es handelt sich in allen diesen Fällen um die Ausmerzung von fremdartigen Strukturen durch fermentativen Abbau, d. h. es vollzieht sich im Prinzip jenseits der Darmwand das gleiche, was bei der Verdauung im Darmkanal vor sich geht.

Neben der Eigenschaft jener Abwehrfermente, die der Gruppe der Proteinasen angehören, mehr oder weniger streng spezifische Wirkungen entfalten zu können, zeigen diese noch weitere charakteristische Merkmale.

Bekanntlich wird die Wirkung des sogenannten Trypsins und auch des Kathepsins durch Zusatz von Serum gehemmt, d. h. es wird der zeitliche Ablauf der Hydrolyse von Eiweiß verzögert. Die Abwehrfermentwirkung wird, nach Abderhalden und Buadze (11) durch Serumzusatz beschleunigt. Ferner steigert Schwefelwasserstoff die Reaktionsgeschwindigkeit der Abwehrfermente, während die Trypsinwirkung durch diesen entweder nicht beeinflußt oder aber gehemmt wird. Schwermetalle heben die Wirkung der Abwehrfermente reversibel auf. Im Gegensatz zum Verhalten der bisher bekannten Proteinasen werden diejenigen der Gruppe der Abwehrfermente durch Abkühlung inaktiviert. Das PH-Optimum der erwähnten Abwehrfermente liegt bei 7,0. Vergleicht man mit den eben geschilderten Eigenschaften die Proteinasen der Gruppe der Abwehrfermente diejenigen des Pepsins, Trypsins und Kathepsins, dann ergeben sich erhebliche Unterschiede. Eine große Förderung erhielt das Studium der Abwehrfermente durch die Ausarbeitung einer Methode, die es ermöglichte, die genannte Fermentgruppe aus Blutplasma bzw. -serum zu isolieren. E. Abderhalden und Ella v. Ehrenwall (13) verwenden hierzu Plasma bzw. Serum, das bei gewöhnlicher Temperatur in flachen Schalen im Vakuumexsikator zur Trockne verdampft wurde. Der Trockenrückstand wurde dann mit 87%igem Glyzerin ausgezogen. Der Auszug war wirksam und zeigte in Hinsicht auf Fermentwirkung die gleichen Eigenschaften wie die in der Ausgangsflüssigkeit enthaltenen Fermente. Aus dem Glyzinauszug wurden die Abwehrfermente nach dem Verfahren von R. Willstätter (14) abgetrennt, und zwar durch Adsorption

mittels Tonerde und Elution mittels 0,6%iger 2½basischer Ammoniumphosphatlösung. Das Eluat zeigte charakteristische Proteinasewirkung.

Der Umstand, daß die Möglichkeit gegeben ist, an Stelle von genuinem Plasma bzw. Serum Trockenplasma bzw. Trockenserum zu verwenden, bedeutet nicht nur in Hinsicht auf die eindeutige Aufklärung des Wesens der Abwehrfermentreaktion einen großen Fortschritt, vielmehr ist er auch von erheblicher praktischer Bedeutung, halten sich doch die in Frage stehenden Fermente in den erwähnten Trockenpräparaten sehr lange. Es besteht somit die Möglichkeit, vergleichende Untersuchungen auf Abwehrfermentwirkungen unter genau den gleichen Bedingungen zu verschiedenen Zeiten auszuführen, d. h. Serumproben, die zu verschiedenen Zeiten von denselben Individuen gewonnen sind, können mit den gleichen Substraten zur gleichen Zeit in der gleichen Versuchsreihe auf ihre Wirksamkeit geprüft werden. Ferner hat man es in der Hand, auf dem genannten Wege die Fermentkonzentration abzuändern und vor allem zu steigern, indem man den Trockenrückstand in weniger Flüssigkeit aufnimmt als der ursprünglichen Serummenge entspricht. Es glückte Abderhaldens (21) auf diesem Wege nachzuweisen, daß in der Zerebrospinalflüssigkeit auch Abwehrfermente auftreten. Ihre Anwesenheit war bisher der Feststellung entgangen, weil ihre Konzentration in der genannten Flüssigkeit zumeist sehr gering ist.

Von großer Wichtigkeit ist die Beobachtung von V. Kafka (15), wonach die Abwehrfermente durch die Nieren zur Ausscheidung kommen. Eine praktische Verwertung dieser Feststellung war jedoch erst in dem Augenblick möglich, als es E. Abderhalden und S. Buadze (16) gelang, die in Frage stehenden Fermente aus dem Harn niederzuschlagen und zu isolieren. Als Fällungsmittel wurde Azeton verwendet.

Ueber die Frage nach der Herkunft der Abwehrfermente.

Der Umstand, daß nach ganz kurzer Zeit im Blutplasma und anschließend im Harn nach parenteraler Zufuhr bestimmter Proteine Fermente auftreten, die mehr oder weniger spezifisch auf das verwendete Substrat eingestellt sind, ist an sich überraschend. Es handelt sich um eine Reaktion auf Blutkörper und artfremde Verbindungen, wovon manche unter gewöhnlichen Verhältnissen niemals jenseits der Darmwand im Körper zu finden sind. Eine Lösung des Problems der Herkunft der Abwehrfermente würde ohne Zweifel einen Einblick in die Entstehung von Fermenten schlechthin ermöglichen. Würden nur Abwehrfermente auf Proteine gebildet, die aus bestimmten tierischen Geweben stammen, dann wäre die Möglichkeit gegeben, daß die in Frage kommenden Fermente aus den entsprechenden Zellarten abgegeben werden,

denen die parenteral zugeführten Proteine entstammen. Da nun auch pflanzliche Eiweißkörper usw. die Abwehrfermentreaktion auszulösen vermögen, können die Verhältnisse nicht so einfach liegen.

In erster Linie ist an Leukozyten zu denken. Es sind schon vor Jahren von Abderhalden (1) Versuche unternommen worden, um festzustellen, ob solche in Frage kommen. Es fehlt jedoch leider noch die notwendige Durchführung entsprechender Versuche, nämlich Ausschaltung von Leukozyten im lebenden Organismus ohne gleichzeitige Verursachung schwerer Störungen.

Abderhalden und Buadze (17) dachten an die Möglichkeit, daß die Milz oder das retikoloendotheliale System als Bildungsstätte für Proteinasen der Gruppe der Abwehrfermente in Frage kommen könnte. Sie haben deshalb vergleichende Versuche über das Verhalten von normalen und entmilzten Kaninchen bei parenteraler Zufuhr von Eiweiß durchgeführt. Der Ausfall dieser Versuche zeigte, daß die Milz für die Bildung der in Frage stehenden Abwehrfermente nicht oder doch sicher nicht allein in Frage kommt.

E. Abderhalden will aus allen diesen Befunden eine neue Serodiagnostik der inneren Krankheiten aufbauen und es wären diese Forschungen auch praktisch von größter Wichtigkeit, wenn eben nicht gegen seine Behauptung, daß die Spezifität der Fermente eine absolute ist, energischer Widerspruch erhoben worden wäre.

Um zu einer endgültigen Lösung der Frage nach den Abwehrfermenten zu kommen, werden wohl noch viele Untersuchungen angestellt werden müssen. Es ist jedoch erfreulicherweise durch die Arbeiten Abderhaldens und die Untersuchungen anderer Forscher immerhin schon ein gewisses Licht in das bisher ganz dunkle Gebiet der Abwehrfermente gebracht worden.

Herrn Prof. Dr. Hahn möchte ich an dieser Stelle für die gütige Ueberlassung des Themas und die mir erteilten Ratschläge verbindlichst danken.

Literaturverzeichnis

1. Emil Abderhalden: Abwehrfermente. 41, 45, 49, 50, 51, 65, 77, 79 (1913).
2. Emil Abderhalden und Peter Rona: Z. f. physiol. Chemie 46, 179 (1905).
3. Ernst Heilner: Z. f. Biologie 50 S. 26 (1907).
4. Kornel von Körösy: Z. f. physiol. Chemie 62 S. 76 (1909), 69 S. 313 (1909).
5. Leonor Michaelis und Peter Rona: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie 71 S. 163 (1908), 73 S. 406 (1908), 74 S. 578 (1908).
6. L. Lommel: Verhandl. des Kongr. f. inn. Med. 24 S. 290 (1907).
7. C. Oppenheimer: Hofmeisters Beitr. 4 S. 263 (1903).
8. E. Weinland: Z. f. Biologie 47 S. 279 (1906).
9. F. Voit: Sitz.-Ber. d. ges. f. Morph. u. Phys. in München S. 71 (1896).
10. E. Abderhalden und S. Buadze: Z. f. Fermentforschung 13 S. 137 (1931), 12 S. 129 (1931).
11. E. Abderhalden und S. Buadze: Z. f. Fermentforschung 13 S. 363 (1932).
12. H. E. Cadneß und C. G. Wolf: Z. f. Fermentforschung 13 S. 1 (1932).
13. E. Abderhalden und Ella v. Ehrenwald: Z. f. Fermentforschung 13 S. 47 (1931).
14. R. Willstätter: Z. f. physiol. Chemie 126 S. 143 (1923).
15. V. Kafka: Z. f. Fermentforschung 10 S. 455 (1929).
16. E. Abderhalden u. S. Buadze: Fermentforschung 13 S. 363 (1932).
17. E. Abderhalden u. S. Buadze: Fermentforschung 14 S. 215 (1934).
18. E. Abderhalden: Fermentforschung 14 S. 443 (1935).
19. Oppenheimer: Grundriß der Physiologie, I. T., Biochemie (1921).
20. Oppenheimer: Biochemie, Ergänzungswerk 1 S. 476.
21. E. Abderhalden: Fermentforschung 11 S. 301 (1930).

Lebenslauf

Ich, Radka Beloweschdowa, wurde am 17. April 1911 als Tochter von Nikola S. Beloweschdoff in Sofia (Bulgarien) geboren. Vom Herbst 1918 bis Juli 1922 besuchte ich die Volksschule zu Sofia, von 1922 bis 1925 die Mittelschule und von 1925 bis 1930 das Zweite Volksgymnasium für Mädchen zu Sofia. Dort bestand ich am 29. Juni 1930 die Reifeprüfung. Ich studierte von 1930 bis 1931 Jura an der Universität Sofia, dort bestand ich die erste Semesterialprüfung. Ab Wintersemester studierte ich dann jedoch Zahnmedizin in München, wo ich im Mai 1933 die zahnärztliche Vorprüfung und im Mai 1935 das zahnärztliche Staatsexamen bestand.